

# 当科での関節リウマチに対する エタネルセプト使用の実際

——寛解後減量投与および 25 mg 週 1 回投与の検討——

京都第二赤十字病院 整形外科

山崎 隆仁

**要約：**当科でエタネルセプト（ETN）を投与した 34 例を調査した。リスクが高い症例に 25 mg 週 1 回投与を行ったが十分な効果を認めたため、徐々に週 1 回投与が多くなった。最初から週 2 回投与した症例は 5 例のみであった。

CRP, MMP-3, DAS 28-CRP は 4 年間低値を維持していた。最終観察時 44.8% がステロイドから離脱しており平均 7.3 mg から 3.6 mg/日へと減量していた。2 次無効のため他の生物学的製剤へ switch したのは 3 例で、間質性肺炎を 3 例に発症した。

寛解が持続し腫脹圧痛関節が消失して長期間経過した場合、投与間隔をあけて減量し離脱可能か検討している。1 例に投与 3 年 5 ヶ月で寛解による離脱を認めた。週 1 回以下の投与で腫脹圧痛関節がない状態を維持した 6 例は、早期から著効を認め CRP の著しい低下は 1 年後も維持していた。

週 1 回投与でも長期に寛解を維持している症例があり、早期に十分な疾患活動性の低下を実現できるかどうかが重要と考える。比較的導入が容易な ETN 25 mg 週 1 回投与は有用な治療法と考える。

**Key words：**関節リウマチ，エタネルセプト，25 mg 週 1 回投与

## はじめに

生物学的製剤の導入は関節リウマチ（RA）の治療に大きな転換をもたらした。現在本邦で RA に適応のある生物学的製剤はインフリキシマブ（IFX）、エタネルセプト（ETN）、アダリムマブ（ADA）、トシリズマブ（TCZ）、アバタセプト（ABA）の 5 種類である。ETN は我が国において IFX に次いで認可になった生物学的製剤である。IFX はキメラ型抗体製剤であるが ETN は完全ヒト型可溶性レセプターの形態をとるため抗体が産生しにくく、2 次無効防止のためのメトトレキサート（MTX）の併用が義務づけられなかった。当科では拳児希望の若年者にスルファサラゾピリジン（SASP）と併用したり、MTX 肺炎既往症例に使用している。また高齢者や難治性 RA でステロイドを長期使用していた症例などリスクが高い場合には最初から週 1 回 25 mg 投与を行った。当初は週 2 回で投与していたが週 1 回でも効果があることが多く、経済的負担が軽減し投与の理解を得られやすいため、最初から週 1 回で投与する

ことが多くなった。また寛解状態が持続し腫脹圧痛関節が消失した場合、投与間隔を徐々に広げることで投与量を減量し離脱可能か検討している。

## 目的

目的は当科における ETN の使用状況、治療効果、副作用についての検討である。

## 対象と方法

対象は 1987 年アメリカリウマチ学会の診断基準で RA と診断され当科で 2006 年 4 月から 2011 年 2 月までに ETN を投与した 34 例である。患者背景を表 1 に示す（表 1）。はじめての生物学的製剤使用症例は 30 例で、4 例は IFX 使用後であった。そのうち 3 例が IFX 2 次無効症例であった。MTX は約 6 割、ステロイドは約 5 割に投与されていた。

検討項目は 1) ETN 使用状況 2) 臨床評価 3) 副作用の発現状況である。投与 3 ヶ月後と 6 か月後の DAS 28-CRP による EULAR 改善基準の推移、疾患活動性の推移、CRP, MMP-3, DAS 28-CRP

の年次変化，ステロイド投与量の変化を調査した．また寛解により ETN を離脱した 1 例を含む，週 1 回以下投与で寛解を維持している 6 例を A 群：ETN 離脱＋週 1 回以下投与群，他の生物学的製剤へ switch した 3 例を含む，2 次無効を生じた 8 例を B 群：switch＋2 次無効群とし stage, class, 罹病期間，観察期間，MTX 投与の有無，ステロイド投与の有無，CRP, MMP-3, DAS 28-CRP の投与前，3 カ月後，6 カ月後，1 年後を比較検討した．stage と class は I と II, III と IV の 2 つのグループに分けて検定した．また最初から週 1 回投与した症例で 2 年以上経過した 19 症例の ETN 使用状況を調査した．統計学的処理は t

検定と Mann-Whitney U-test を用いた．

## 結 果

### 1) ETN 使用状況

ETN 脱落例は 7 例である．1 例は唯一寛解により ETN を離脱した症例である．stage I, class 1 で週 2 回を 2 年，週 1 回を 1 年投与の後，徐々に間隔を広げて投与 3 年 5 カ月で ETN を離脱した．ETN 離脱から 1 年 10 カ月後の現在，SASP も離脱し寛解状態を維持している（表 2．症例 1）．次に 2 次無効のため他の生物学的製剤へ switch した 3 例である．投与後 1 年 4 カ月，3 年 2 カ月，3 年 9 カ月（平均 2 年 8 カ月）で ADA へ switch した（表 2．症例 7, 8, 9）．残りは間質性肺炎を発症したため中止した 3 症例である．

年次別の投与方法の分布を図 1 に示す．週 2 回投与は全期間を通じてほぼ 2 割以下であった（図

表 1 患者背景（全 34 例）

年 齢	23 歳から 77 歳（平均 56 歳）
性 別	女性 26 例，男性 8 例
罹病期間	3 カ月から 24 年（平均 7 年 9 カ月）
Stage	I：6 例，II：11 例，III：10 例，IV：5 例
Class	1：11 例，2：15 例，3：7 例，4：1 例
MTX 使用率	61.8%（21 例）
MTX 使用量	4 mg から 10 mg/週（平均 6.1 mg/週）
ステロイド使用率	47.1%（16 例）
ステロイド使用量	1 mg から 20 mg/日（平均 7.3 mg/日） （プレドニゾン換算）
DAS 28-CRP	2.75 から 6.64（平均 4.4）
CRP	0.1 から 13.1 mg/dl（平均 2.5 mg/dl）
MMP-3	22.7 から 620 ng/ml（平均 165 ng/ml）
観察期間	6 カ月から 5 年 4 カ月（平均 2 年 6 カ月）

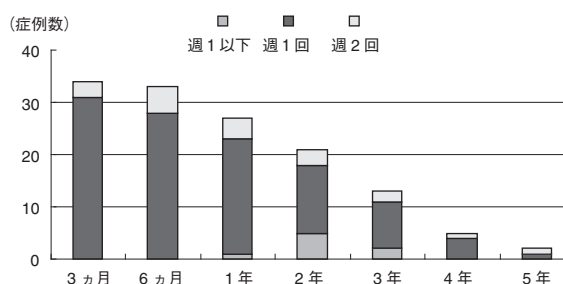


図 1 年次別 ETN 投与方法分布

表 2 A 群：ETN 離脱＋週 1 回以下投与群と B 群：Switch＋二次無効群

A 群：ETN 離脱＋週 1 回以下投与群								
症例	年齢	stage	class	罹病期間	観察期間	ETN 投与量	DMARD	PSL(mg)
1	24	I	1	2 y	3 y 5 m	2/W 2 y→1/W 1 y→0.3/W→離脱	SASP	0
2	36	I	1	1 y	3 y	2/W 9 m→1/W 1 y→0.5/W→0.25/W	MTX	0
3	23	I	1	4 m	3 y 2 m	1/W 1 y 5 m→0.3/W 1 y 9 m	SASP	0
4	49	III	1	10 y	2 y 11 m	1/W 1 y 10 m→0.7/W 1 y 1 m	MTX	0
5	35	II	1	2 y	2 y 3 m	1/W 1 y 6 m→0.7/W 9 m	MTX	0
6	37	II	1	10 m	2 y 3 m	1/W 1 y 8 m→0.5/W 7 m	SASP	0
B 群：Switch＋二次無効群								
症例	年齢	stage	class	罹病期間	観察期間	ETN 投与量	DMARD	PSL(mg)
7	35	II	2	2 y	1 y 4 m	2/W 1 y 4 m→ADA	MTX	20→2.5
8	68	IV	3	36 y	3 y 2 m	1/W 3 y 2 m→ADA→ABA	MTX	7.5→1
9	47	III	2	9 y	3 y 9 m	1/W 3 y 7 m→2/W→ADA	SASP	2→0
10	66	III	3	13 y	5 y 4 m	1/W 4 y 10 m→2/W 6 m	MTX	10→1.5
11	58	I	2	2 y	3 y	1/W 2 y 8 m→2/W 4 m	MTX	5→0
12	48	I	2	1 y 6 m	2 y 2 m	1/W 9 m→2/W 1 y 4 m	MTX	0
13	58	III	3	13 y	3 y 4 m	1/W 2 y 3 m→2/W 1 y 1 m	MTX	9.5→6
14	60	IV	2	27 y	2 y 1 m	1/W 2 y→2/W 1 m	MTX	0

1). ETN 投与方法別症例数を図 2 に示す. 週 1 回投与が最も多く, 最初から週 2 回投与したのは 5 例のみであった. おもに週 1 回以下投与に移行したものが A 群 (17.6%), 週 2 回を持続もしくは増量したものが B 群 (23.5%) となっている (図 2).

## 2) 臨床評価

EULAR 改善基準の推移を図 3 に示す. 3 カ月後と 6 カ月後ともに全例 moderate response 以上であった. good response は 3 カ月後 56% から 6 カ月後 76% に増加していた (図 3). 疾患活動性の推移を図 4 に示す. 寛解は 3 カ月後 50% から 6 カ月後 61% に増加していた (図 4).

CRP, DAS 28-CRP は投与前と較べて 3 カ月後

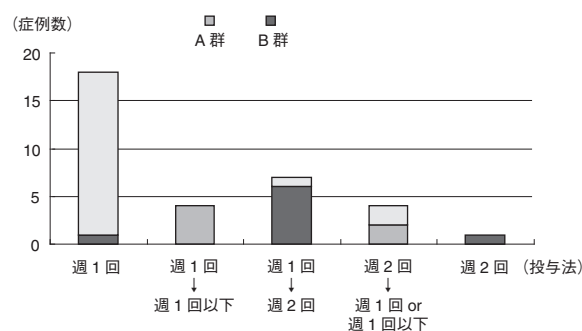


図 2 ETN 投与方法別症例数

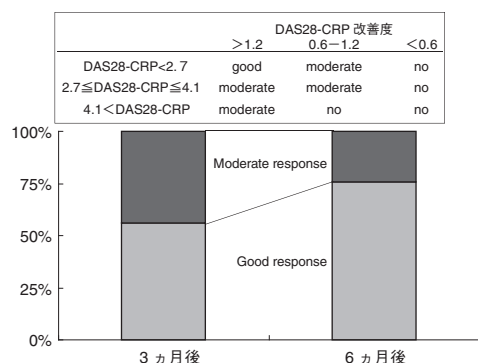


図 3 EULAR 改善基準の推移

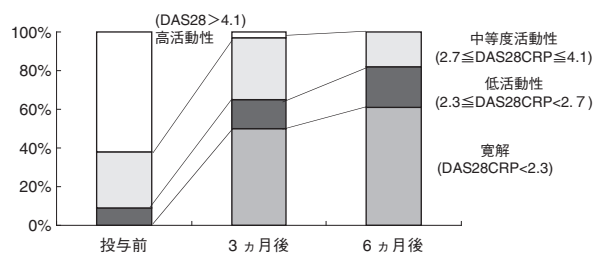


図 4 疾患活動性の推移

から 4 年後まで, MMP-3 は 6 カ月から 3 年まで有意に低下していた (図 5, 6, 7). 最終観察時 7/16 例 (44.8%) がステロイドから離脱しており投与量はプレドニゾン換算で平均 7.3 mg/日から平均 3.6 mg/日と減少していた.

A 群と B 群では stage, class, 罹病期間, 観察期間, MTX 使用の有無で有意差を認めなかった. A 群が B 群よりも有意に低値を示したのは, 1 年後の CRP, 投与前と 6 カ月後の MMP-3, 3 カ月, 6 カ月, 1 年後の DAS 28-CRP, ステロイド使用者数であった (図 8, 9, 10). CRP では 1 年

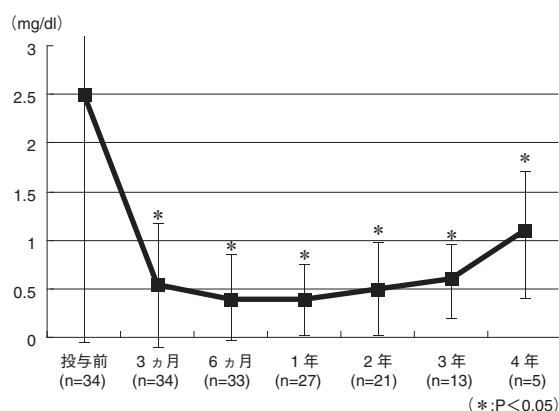


図 5 CRP の年次推移

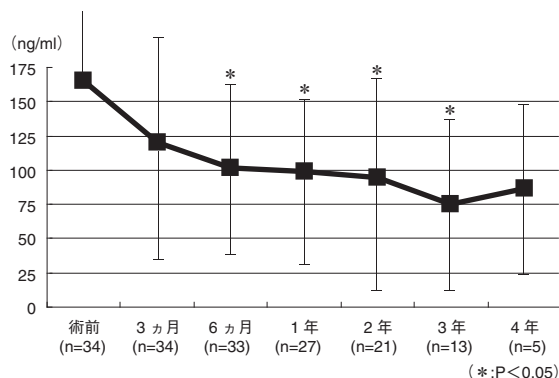


図 6 MMP-3 の年次推移

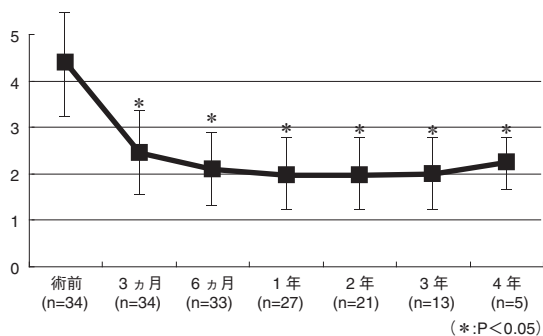


図 7 DAS 28-CRP の年次推移

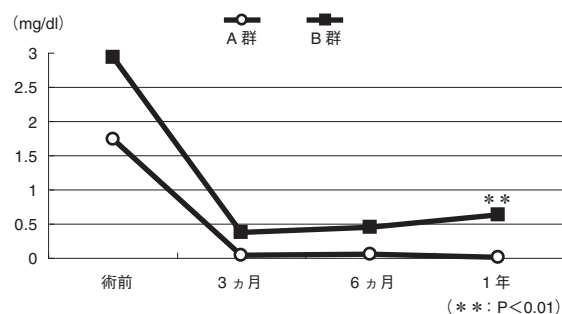


図8 A群とB群のCRPの推移

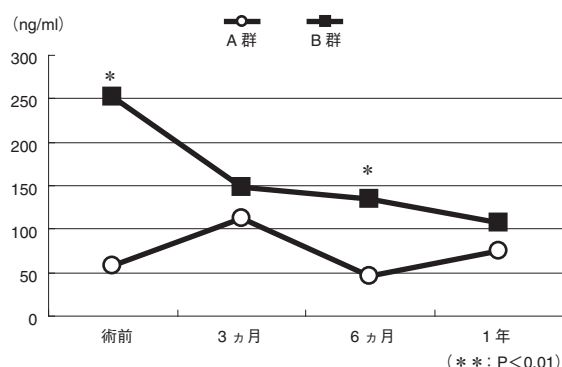


図9 A群とB群のMMP-3の推移

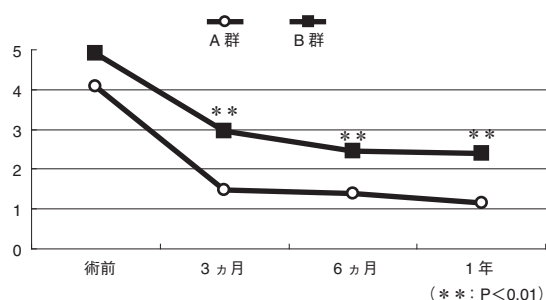


図10 A群とB群のDAS 28-CRPの推移

後B群がやや上昇するのに比しA群では3ヵ月後平均CRP  $0.05 \pm 0.08$  mg/dl から1年後平均CRP  $0.02 \pm 0.01$  mg/dl までほとんど0に近い状態で低下を維持していた(図8)。A群ではステロイド使用者は1例もなく、B群では6/8例(75%)が使用していた。A群で寛解を維持し週1回以下に移行するまでの期間は1年6ヵ月から3年(平均1年10ヵ月)であった。B群での2次無効は9ヵ月から4年1ヵ月(平均2年7ヵ月)で生じていた。

IFX投与後の4例はすべてETNが有効であった。IFX 2次無効後の3例のうち1例は3年2ヵ月後ADAからABAへswitchした。

最初から週1回投与を行った症例のうち2年以

上経過したものは19例で、観察期間は2年1ヵ月から5年4ヵ月(平均3年3ヵ月)であった。そのうち4/19例(21.1%)が週1回以下投与で寛解を維持していた(表2。症例3-6)。週1回以下に移行するまでの投与期間は1年5ヵ月から1年10ヵ月(平均1年7ヵ月)であった。2次無効は7/19例(36.8%)に生じていた(表2。症例8-14)。2次無効になるまでの週1回投与期間は9ヵ月から4年10ヵ月(平均2年9ヵ月)であった。1例は週2回の来院が無理で週1回のみADA→ABAへswitchした。あとの6例は週1回から週2回へ増量したが3例(50%)は効果の回復を認めず、そのうちの1例はADAにswitchした。あとの2例はswitchを考慮中である。3/6例(50%)は週2回への増量により効果が回復している。

### 3) 副作用の発現状況

治療を要した有害事象は細菌性肺炎2/34例(2.9%)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎1/34例(2.9%)、間質性肺炎3/34例(8.8%)の6例である。間質性肺炎のうち1例は器質化肺炎で5ヵ月後に発症した。他は8ヵ月と9ヵ月に発症した。

ETN使用中の手術症例は4症例である。ETN使用のため日常生活動作が向上した結果生じたと考えられる脆弱性骨折を2例に認め、THAを5ヵ月、TKAを8ヵ月で施行した。転倒による大腿骨骨折を2例に認め、THA再置換術と観血的骨接合術を施行した。術前にETN中止可能であれば手術1週間前から中止し、術後は2週間中止した。感染症等の合併症は認めなかった。

## 考 察

ETNの特徴として完全ヒト型可溶性レセプターの形態があげられる。自己抗体が生じにくいいため他の生物学的製剤よりもsurvival rateが高いとされている<sup>1)</sup>。MTXを併用しなくても2次無効を生じにくいいため、将来挙児を希望している若年者にSASPと併用して使用した。1例はETNを3年5ヵ月使用してETN, SASPともに離脱している。他の2例はETNを3年2ヵ月と2年3ヵ月投与中で週1回以下投与で寛解を維持してお

り、挙児を希望すれば ETN 離脱可能な状態にある。妊娠に関してはこの組み合わせは現在もっとも安全な投与法の一つであり、まず最初に選択されてもよい方法であると考え、しかし ETN と MTX を併用したほうが抗関節破壊効果が高いことは知られており<sup>2)</sup>、挙児を希望しない場合は可能な限り MTX を併用している。

また高齢者や難治性 RA で抗リウマチ剤による病勢コントロールが困難で、ステロイドを長期使用していた症例には、寛解をめざすのではなくステロイドの減量や疾患活動性の低下をめざし、副作用軽減のため 25 mg 週 1 回投与を行った。全体では最終観察時 7/16 例 (44.8%) がステロイドから離脱しており、安全性を保ちながら高い有効性を示した。

25 mg 週 1 回投与でも効果が得られることが多かったため、経済的な理由で生物学的製剤の使用を躊躇している患者に 25 mg 週 1 回投与を薦めるようになった。その結果最初から週 2 回投与したものは 5 症例のみであったが、6 ヶ月後の EULAR 改善基準では good response 75%、疾患活動性では寛解 61% とわが国の ETN 市販後調査の結果<sup>3)</sup>と比して同等以上の有効性を認めた。年次的に見ても 4 年後は症例数が少ないためやや上昇しているが CRP, MMP-3, DAS 28-CRP は低下を維持している。

長期に寛解状態を維持している場合、いつまで投与を続けるのですか？という質問をしばしば受ける。当科では休薬を希望された場合、腫脹圧痛関節が消失している症例にかぎり、徐々に投与間隔をあけて症状の悪化がないかを観察している。しかし投与数ヶ月後に自己判断で投与間隔をあけて症状が再燃した症例もあり、少なくとも 1 年間は週 1 回以上の投与を続けている。平均 1 年 10 ヶ月で寛解を保ちながら週 1 回以下投与へ移行している A 群では、平均 CRP が 3 ヶ月後 0.05 mg/dl から 1 年後 0.02 mg/dl までほとんど 0 に近い状態で低下を維持しており、早期から著効を認めその状態を 1 年後も維持していることがわかる。

2 次無効を生じた B 群では投与前 MMP-3 が高値を示していることから、もともと関節炎の程度が高い集団であることを示唆している。罹病期間では A 群と差を認めなかったが、B 群ではステ

ロイド使用者が多かった。ステロイドの減量には成功しているが、ステロイド使用者のうち 6/17 例 (35.2%) に 2 次無効を生じている。ステロイドを使用していた背景には抗リウマチ剤だけでは病勢コントロールが不十分であったことを意味しており、罹病期間だけではなく疾患活動性をいかに抑えていたかという治療内容が重要であることを示している。

ETN 週 2 回投与では長期に効果が持続したという報告がある<sup>4)</sup>。一方、週 1 回投与の有用性についてはいくつか報告があるが<sup>5-7)</sup>長期での報告はまだなされていない。自験例では最初から ETN 週 1 回投与を行い 2 年以上経過した症例の中で、21.1% が平均 1 年 7 ヶ月後に週 1 回以下の投与で寛解を維持していた。2 次無効は 36.8% が平均 2 年 9 ヶ月後に生じ、週 2 回への増量で 50% が効果を回復していた。

自験例で唯一の ETN 離脱例は最初の 2 年間週 2 回投与を受けている。投与可能であれば週 2 回投与のほうが望ましいと考える。しかし週 1 回投与でも長期に寛解を維持している症例も存在する。早期に十分な疾患活動性の低下を認める場合には、良好な効果が得られる可能性が高いと考える。早期に的確な評価を行い効果が不十分な場合には、週 2 回投与への増量も考慮すべきである。

週 1 回投与の長期成績は今後の検討課題であるが、RA 患者にとってより早期に疾患活動性を低下させることが重要である。すべての適応患者が生物学的製剤の恩恵を受けられているわけではなく、比較的容易に導入可能な ETN 25 mg 週 1 回投与は有用な治療法と考える。

自験例での間質性肺炎の発現頻度は 8.8% でわが国の ETN 市販後調査での 0.58% と比して<sup>3)</sup>発生頻度が高かった。3 例のうち 1 例は器質化肺炎で、1 例は投与前より KL-6 異常高値を認め、1 例は間質性肺炎の既往があった。当科では上記のような症例に対しタクロリムスの使用も考慮するが、無効例や疾患活動性の高い場合には半減期の短い ETN を使用しており、もともとリスクの高い症例に ETN を使用しているためと考える。他に 1 例、間質性肺炎既往のある症例に使用しているが 11 ヶ月間発現を認めていない。また MTX 肺炎既往患者 4 例にも使用しているが観察期間 6

ヵ月から3年11ヵ月（平均1年10ヵ月）で間質性肺炎の発現は認めていない。ETNは薬剤性肺障害の頻度が比較的少ないと言われているが<sup>33)</sup>、間質性肺炎発症の報告もあり<sup>8)</sup>発症には十分注意すべきと考える。

## 結 語

1. エタネルセプトは挙児希望の若年者、MTX肺炎既往者に有用である。
2. 投与3年5ヵ月で寛解による離脱を1例認めた。
3. 難治性長期罹患RAのステロイド減量に25mg週1回投与は有用である。
4. 比較的容易に導入可能な25mg週1回投与は有用な治療法と考える。
5. 間質性肺炎の発現に注意を要する。

## 文 献

- 1) Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, et al. Direct Comparison of Treatment Responses, Remission Rate, and Drug Adherence in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab, Etanercept, or Infliximab. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 22–32.
- 2) Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of

methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET); a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; **372**: 375–382.

- 3) ワイス株式会社, 武田薬品工業株: エンブレル適性使用情報 2008; **9**: 11–30.
- 4) Berthelot JM, Varin S, Cormier G, et al. 25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. *Joint Bone Spine* 2007; **74**: 144–147.
- 5) 松下功, 関英子, 元村拓, 他. 関節リウマチに対するエタネルセプト25mg週1回投与の臨床成績. *整形外科* 2010; **61**: 518–521.
- 6) 桶浦一哉, 林千景, 北條真之, 他. 関節リウマチにおけるエタネルセプト25mg週1回投与の有効性の検討. *医療薬* 2009; **35**: 124–128.
- 7) Schiff MH, Yu EB, Weinblatt ME, et al. Long-term experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly and younger patients: patient reported outcomes from multiple controlled and open-label extension studies. *Drugs Aging* 2006; **23**: 167–178.
- 8) 横山俊樹, 山本洋, 福嶋敏郎, 他. エタネルセプト使用中に発症した間質性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2009; **47**: 870–874.

## Practical Use of Etanercept (ETN) in Rheumatoid Arthritis of Our Department

### —Evaluation of Clinical Results of Dose Reduction after Achievement of Remission and Once-Weekly Dosing of 25 mg of ETN—

Department of Orthopedics, Kyoto Second Red Cross Hospital  
Takahito Yamasaki

#### Abstract

We assessed the clinical results of 34 patients of rheumatoid arthritis (RA) with etanercept (ETN) therapy in our department. The patients who had severe complications were injected with 25 mg of ETN once weekly. Because of the effectiveness for these high-risk patients, we applied once-weekly dosing for both patients, high-risk and non-high-risk. Only 5 of 34 patients got twice-weekly dosing of 25 mg of ETN from the beginning.

Over the past 4 years, all patients improved with lowering of serum levels of C-reactive protein (CRP), metalloproteinase-3 (MMP-3), and disease activity score (DAS) including a 28-joint DAS-CRP (DAS 28-CRP). Seven of 16 patients withdrew from steroid therapy, the total daily dosage of prednisolone of them decreased from 7.3 mg/day to 3.6 mg/day at the end of the study. Three patients did not improve by ETN therapy, and then their therapy switched to others with biologics. Another 3 patients suffered from interstitial pneumonia.

We tried to reduce the dose and the number of injections of ETN, and also tried to explore the possibility of the withdrawal from ETN therapy for the patients with long term remission of RA without swollen and tender joints. One patient could withdraw from ETN therapy after 3 years and 5 months of the treatment. Six patients, treated with smaller number of injections once-weekly dosing of 25 mg of ETN, got relief from swelling and tenderness of joints, and kept low levels of CRP from the early period of ETN therapy.

The most important target to treat RA is to reduce the disease activities in the early stage. In this study, we clinically confirmed the effectiveness of once-weekly dosing of 25 mg of ETN. ETN remains an expensive drug in Japan, thus dose reduction therapy could be an effective treatment in view of the clinical outcome, safety, and economic account.

**Key words :** rheumatoid arthritis, etanercept therapy, 25 mg once-weekly dosing